

# Efekti rane primene statina na endotelnu funkciju kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda: Randomizovana studija

Vojislav Giga, Danijela Lepojević<sup>2</sup>, Branko Beleslin<sup>1,3</sup>, Ana Đorđević-Dikić<sup>1,3</sup>, Snežana Komnenović<sup>1</sup>, Jelena Stepanović<sup>1,3</sup>, Zorana Vasiljević<sup>1,3</sup>, Miodrag Ostojić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, <sup>2</sup>KBC Zvezdara, Beograd,

<sup>3</sup>Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

## Sažetak

**Uvod:** Pokazano je da terapija statinima dovodi do poboljšanja endotelne funkcije u različitim kardiovaskularnim oboljenjima. Međutim, nije jasno da li su pozitivni efekti statina na endotelnu funkciju zavisni od doze leka kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (AIM). Cilj naše studije je bio da se procene efekti različitih udarnih doza statina na endotelnu funkciju kod bolesnika sa AIM.

**Metode:** Devedeset bolesnika sa AIM je randomizovano unutar 24-72 h od hospitalizacije u 3 grupe u zavisnosti od primenjene doze statina - grupa I uobičajena doza statina koja se primenjuje u koronarnoj jedinici, grupa II 40 mg atorvastatina i grupa III 80 mg atorvastatina. Nakon 7 dana terapije svi bolesnici su prevedeni na standardnu dozu statina. Endotelna funkcija procenjena metodom protokom izazvane dilatacije a. brachialis (FMD) ispitivana je pre studije, nakon 7 i 30 dana od randomizacije, kao i lipidni status, ukupni holesterol (UH), LDL, HDL-holesterol i trigliceridi (TG).

**Rezultati:** Nije bilo razlike među grupama u posmatranim kliničkim parametrima (starost, maksimalne vrednosti kreatin-kinaze, prevalenca pušenja, dijabetes, p=NS, za sva poređenja), bazalnim vrednostima FMD: 2.69±4.32% (grupa I) vs. 4.39±4.76% (grupa II) vs. 3.39±5.22% (grupa III)(p=NS za sve), niti lipidnih parametara uključujući UH, LDL, HDL i trigliceride (p=NS za sva poređenja). Tokom praćenja, četiri bolesnika su umrla, jedan bolesnik je bio nedostupan pregledu, a jedan je isključen iz studije zbog trostrukog porasta transaminaza. Ukupno, terapija statinima je poboljšala FMD nakon 7 dana terapije (bazalno: 3.18±4.74% vs. 5.21±4.30% dan 7, p<0.01), uz dalje poboljšanje nakon 30 dana terapije (FMD 6.77±4.39%, p<0.001 vs. bazalno i dan 7). Međutim, nije bilo razlike u FMD-u među grupama nakon 7 dana (4.07±4.92% (I) vs. 5.56±4.36% (II) vs. 5.92±3.48% (III), p=NS) i nakon 30 dana terapije (6.55±4.53% (I) vs. 7.20±4.29% (II) vs. 6.97±4.26% (III)). Nakon 30 dana terapije statinima dolazi do značajnog smanjenja ukupnog (6.04±1.59 vs. 4.24±1.00 mmol/L) i LDL holesterola (4.1±1.09 vs. 3.13±0.94 mmol/L) (p<0.01 za oba), bez značajnih promena HDL i TG. Nije postojala značajna korelacija između FMD i lipidnih parametara.

**Zaključak:** Terapija statinima brzo dovodi do popravljavanja endotelne funkcije kod bolesnika sa AIM, ali ovaj efekat ne zavisi od različitih udarnih doza leka.

**Ključne reči** akutni infarkt, endotelna disfunkcija, statini

## Uvod

Endotelna disfunkcija ima važnu ulogu u procesu aterogeneze i suštinski predstavlja sponu između faktora rizika i klinički manifestne ateroskleroze.<sup>1</sup> S druge strane, kod bolesnika sa već prisutnim aterosklerotskim oboljenjem, kao što je koronarna bolest, prisustvo endotelne disfunkcije značajno utiče na tok samog oboljenja. Poremećaj endotel-zavisne dilatacije u arterijama sa prisutnom aterosklerozom dovodi do pojave paradoksnе vazokonstrikcije sa posledičnim poremećajem miokardne perfuzije i pojavom ishemiје. Pored ovoga, endotelna disfunkcija aktivno menja arhitekturu

aterosklerotskog plaka, povećavajući njegovu vulnerabilnost i sklonost ka rupturi. Zahvaljujući vazokonstrikciji i inflamaciji endotelna disfunkcija može dovesti do pojave akutnih koronarnih sindroma.<sup>2</sup>

Primena statina kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) značajno smanjuje njihov morbiditet i mortalitet<sup>3</sup>, pri čemu je terapija visokim dozama statina efikasnija od terapije uobičajenim dozama kako u AKS<sup>4</sup>, tako i kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću.<sup>5</sup> Treba imati u vidu da se pozitivni efekti terapije statinima mogu uočiti vrlo rano i da nisu povezani sa smanjenjem holesterola, već su odraz njihovih „plejotropnih“ efekata, uključujući i poboljšanje endotelne funkcije. Poboljšanje

**Tabela 1.** Osnovne karakteristike ispitivanih grupa

	Grupa I (n=30)	Grupa II (n=30)	Grupa III (n=30)	P-value
Starost (god)	59±12	61±11	58±10	NS
Prednji infarkt (%)	66	70	63	NS
CK maks	980±116	1030±184	1006±200	NS
Dijabetes (%)	10	10	11	NS
Pušenje (%)	35	38	34	NS
FMD (%)	2.69±4.32	4.39±4.76	3.39±5.22	NS
UH (mmol/l)	6.4±2.1	5.8±1.3	5.7±1.1	NS
LDL (mmol/l)	4.3±1.7	3.8±1.1	3.7±0.9	NS
HDL (mmol/l)	0.98±0.32	0.87±0.24	0.93±0.35	NS
TG (mmol/l)	1.23±0.46	1.27±0.57	1.34±0.53	NS

endotelne funkcije se ogleda u većoj raspoloživosti NO, kao i nižim nivoima endotelina-1.<sup>6,7</sup>

Međutim, do sada nije razjašnjeno da li su efekti statina na endotelnu disfunkciju kod bolesnika sa AKS zavisi od doze statina. Cilj naše studije je bio da se ispituju efekti različitih udarnih doza statina na endotelnu funkciju kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda.

## Metode

Naša studija je uključila 90 uzastopnih bolesnika sa prvim infarktom miokarda sa ST elevacijom koji nisu prethodno bili na terapiji statinima. Svi bolesnici su bili randomizovani u tri grupe u zavisnosti od udarne doze statina 24-72 h od akutnog infarkta miokarda: grupa I uobičajena doza statina simvastatin 10-20 mg, grupa II atorvastatin 40 mg i grupa III atorvastatin 80 mg. Procena endotelne funkcije pomoću protokom izazvane vazodilatacije brahijalne arterije (FMD) rađena je na dan randomizacije i nakon 7 i 30 dana od započinjanja terapije. Nakon 7. dana od randomizacije bolesnici su bili prevedeni na standardne doze statina. Svim bolesnicima je na dan pregleda, nakon 12 h gladovanja, uzimana krv za analize lipidnih parametara ukupnog, LDL, HDL-holesterola i triglicerida. Љematski prikaz protokola je dat na Slici 1. Bolesnicima

**Tabela 2.** Vrednosti ukupnog i LDL holesterola tokom trajanja studije

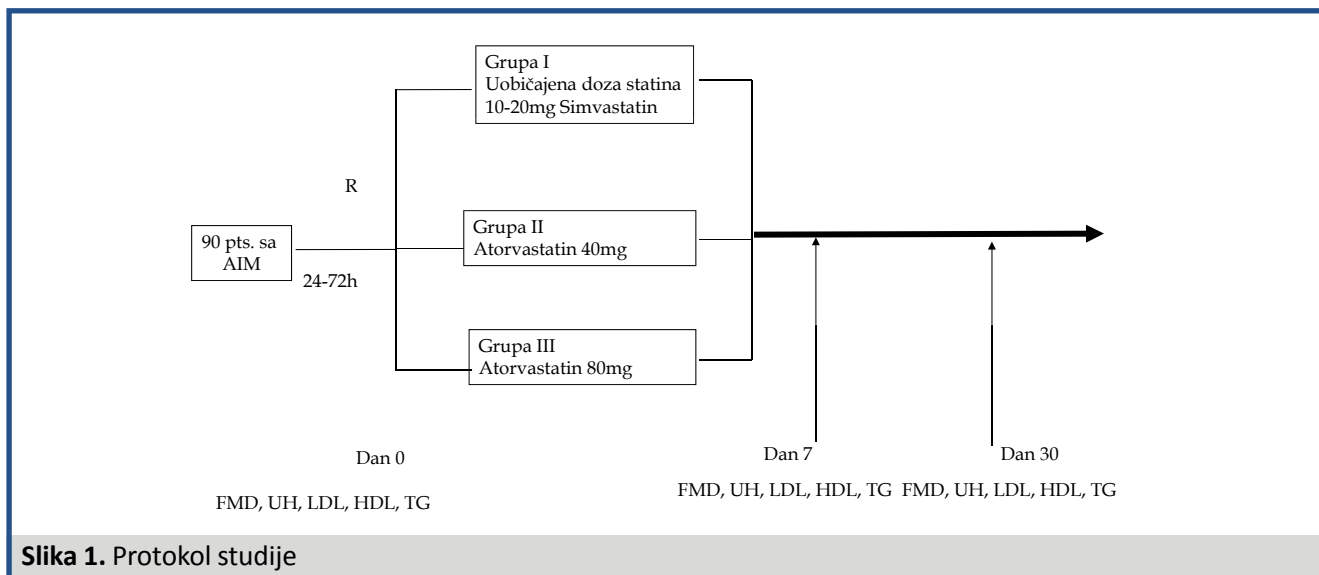
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	P vrednost
UH (mmol/l) 7.dan	6.2±1.9	5.5±2.4	5.6±0.9	NS
LDL (mmol/l) 7.dan	4.2±1.6	3.7±1.6	3.7±1.9	NS
UH (mmol/l) 30.dan	4.8±1.4 <sup>#</sup>	4.6±0.8 <sup>#</sup>	4.5±1.3 <sup>#</sup>	NS
LDL (mmol/l) 30.dan	3.2±0.6 <sup>#</sup>	3.0±1.1 <sup>#</sup>	3.0±0.8 <sup>#</sup>	NS

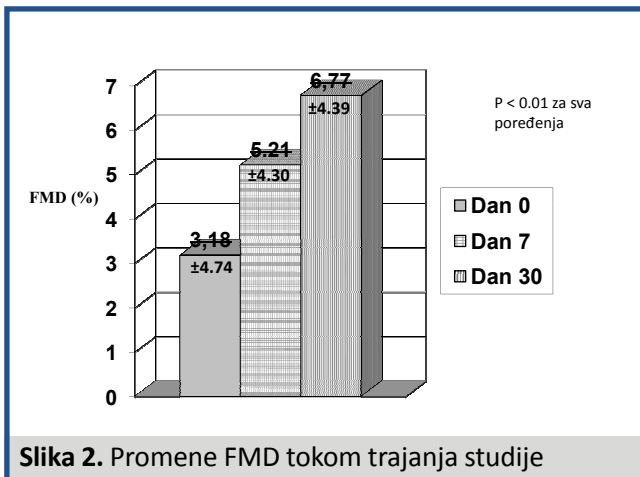
P < 0.01 između 7. i 30. dana

nije bilo dozvoljeno konzumiranje napitaka koji sadrže kofein i duvana na dan pregleda. Ispitivači nisu bili upoznati sa dozom leka koju bolesnici koriste.

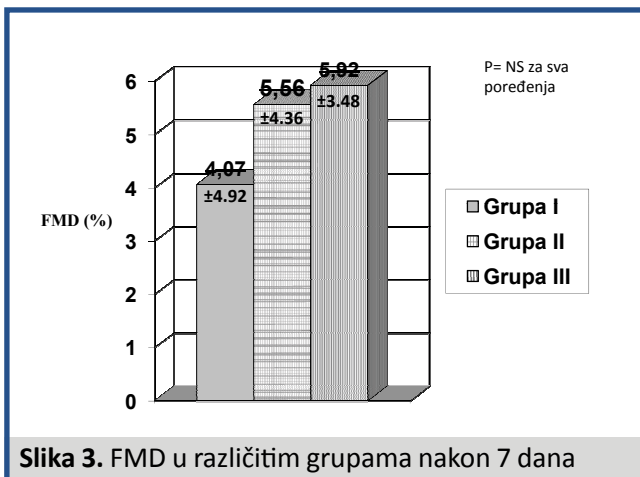
## Protokom izazvana dilatacija brahijalne arterije (FMD)

Procena endotelne funkcije je rađena prema metodi koju je prvi put opisao Celermajer i sar.<sup>8</sup> Sva merenja su rađena između 13 i 15 h. Bolesnici su ležali u tihoj, klimatizovanoj sobi 10 min. pre početka ispitivanja. Dijametar brahijalne arterije je meren 2D ehokardiografijom pomoću (Agilent Image Point HX), i slike su snimane na VHS kasetu. Merenja su vršena na 2 do 15 cm iznad antekubitalne fose, uzimani su zapisi koji se poklapaju sa R zubcem na EKG-u. U cilju stvaranja hiperemijskog stimulusa manžetna za merenje krvnog pritiska je stavljena na podlakticu, nedominantne ruke, sa inflacijom pritiska na vrednosti za 50 mmHg veće od vrednosti sistolnog pritiska kako bi se prekinuo protok kroz arteriju u trajanju od 5 minuta. Drugo merenje je vršeno 60 do 80 sekundi od otpuštanja manžetne kako bi se procenila endotel zavisna vazodilatacija brahijalne arterije (FMD). Treće merenje je vršeno nakon 10 minuta odmora, a poslednje 3-4 minuta od sublingvalne primene 0.4 mg nitroglicerina

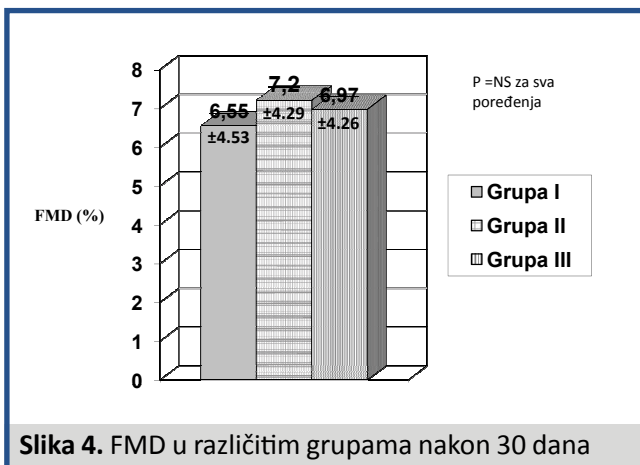
**Slika 1.** Protokol studije



Slika 2. Promene FMD tokom trajanja studije



Slika 3. FMD u različitim grupama nakon 7 dana



Slika 4. FMD u različitim grupama nakon 30 dana

kako bi se utvrdila endotel nezavisna vazodilatacija (NMD). Za svako merenje računata je srednja vrednost dobijena iz najmanje tri srčana ciklusa. FMD i NMD su računati kao procenat promene dijametra brahijalne arterije u odnosu na bazalni dijametar.

## Statistička analiza

Sve vrednosti su prikazane kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija. Za poređenja FMD, drugih laboratorijskih i kliničkih parametara među grupama korišćen je Studentov T-test za nezavisne uzorke. Značajnost razlike dihotomnih varijabli analizirana je hi-kvadrat testom i Fisherovim testom. Pearsonov test je korišćen za utvrđivanje korelacije između FMD, lipidnih i kliničkih parametara.

Svi podaci su obrađivani u statističkom paketu SPSS 14.0. Statistička značajnost je definisana kao p vrednost < 0.05.

## Rezultati

Od 90 uključenih bolesnika, 6 nije završilo studiju. Četiri bolesnika su umrli (1 u grupi I, 2 bolesnika u grupi II i 1 bolesnik u grupi III), jedan bolesnik nije bio dostupan u periodu praćenja (iz grupe III), dok je 1 bolesnik (iz grupe III) isključen iz studije zbog više od trostrukog povećanja jetrinih enzima. Ukupno su studiju završila 84 bolesnika (29 u grupi I, 28 u grupi II i 27 bolesnika iz grupe III). Na početku studije bolesnici su po grupama bili dobro izbalansirani što se tiče osnovnih kliničkih karakteristika i lipidnih parametara (Tabela 1). Takođe nije bilo razlike u FMD između tri grupe bolesnika:  $2.69 \pm 2.32\%$  u grupi I,  $4.39 \pm 1.76\%$  u grupi II i  $3.39 \pm 1.22\%$  u grupi III ( $p = \text{NS}$  za sva poređenja). Primena statina dovodi do značajnog poboljšanja FMD, posmatrano u celoj populaciji bolesnika, već nakon 7 dana terapija, a dalje poboljšanje se uočava i nakon 30 dana terapije (Slika 2). Međutim, nije bilo značajne razlike u vrednostima FMD između različitih grupa nakon 7 i 30 dana od primene leka (Slika 3 i 4). Nakon 7 dana od započinjanja terapije ne beleže se značajne promene u posmatranim lipidnim parametrima u odnosu na početne vrednosti: UH ( $6.04 \pm 1.59$  vs.  $5.91 \pm 0.84$  mmol/l,  $p = \text{NS}$ ), LDL-H ( $4.1 \pm 1.09$  vs.  $3.9 \pm 1.2$  mmol/L,  $p = \text{NS}$ ), HDL-H ( $0.92 \pm 0.35$  vs.  $0.93 \pm 0.28$  mmol/L,  $p = \text{NS}$ ) i TG ( $1.28 \pm 0.65$  vs.  $1.34 \pm 0.78$  mmol/L,  $p = \text{NS}$ ). Nakon 30 dana terapije dolazi do značajnog smanjenja vrednosti UH sa  $6.04 \pm 1.59$  na  $4.24 \pm 1.0$  mmol/L,  $p < 0.01$  i LDL-H sa  $4.1 \pm 1.09$  mmol/L na  $3.13 \pm 0.94$  mmol/L,  $p < 0.01$ , dok nije bilo značajne promene u vrednostima HDL-H i TG u odnosu na početne vrednosti. Važno je istaći da nije bilo razlike u vrednostima ukupnog, LDL, HDL-holesterola i TG u posmatranim grupama tokom trajanja studije (Tabela 2). Tokom studije nije postojala značajna korelacija između vrednosti bilo kog lipidnog parametra i vrednosti FMD.

## Diskusija

Naši rezultati pokazuju da rana primena statina kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda dovodi do poboljšanja endotelne funkcije već nakon 7 dana od započinjanja terapija, a ovi se efekti održavaju i dodatno potenciraju i nakon 30 dana od primene leka. S druge strane, čini se da poboljšanje endotelne funkcije nije zavисno od doze primenjenog leka unutar mesec dana od akutnog infarkta miokarda.

## Endotelna disfunkcija u akutnom koronarnom sindromu

Tokom AKS endotelna disfunkcija se javlja ili je potencirana vazoaktivnim medijatorima koji se oslobađaju usled inflamacije i trombogeneze (9). Prisustvo i stepen endotelne disfunkcije kod bolesnika sa AKS su direktno povezani sa lošijom prognozom kod bolesnika sa IM sa<sup>10</sup> i bez<sup>11</sup> elevacije ST segmenta. Takođe, treba imati u vidu da endotelna disfunkcija može biti produženog trajanja i do 6 meseci („endothelial stunning“) od IM i upravo ovaj fenomen, uzrokujući vazokonstrikciju i ishemiju na periferiji infarktne zone, smatra se odgovornim za nastanak dodat-

nog oštećenja miokarda.<sup>12</sup> Naši rezultati potvrđuju prisustvo endotelne disfunkcije kod bolesnika sa akutnim IM sa elevacijom ST segmenta unutar 24-72 h od indeksnog događaja. S druge strane, nedvosmisleno je pokazano da rana primena statina dovodi do poboljšanja endotelne funkcije kod bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris i IM bez elevacije ST segmenta.<sup>13,14</sup> Ovaj efekat statina se ostvaruje, s jedne strane, putem smanjenja LDL holesterola (holesterol-zavisni efekti). Naime, pokazano je da se endotelna funkcija popravlja nakon otklanjanja LDL čestica putem fereze.<sup>15</sup> S druge strane, popravljanje endotelne funkcije je velikim delom nezavazano za smanjenje LDL-holesterola i spada u tzv. plejotropne efekte statina. Ovi efekti se jednim delom ostvaruju kao posledica smanjenja unutarćelijskog oksidativnog stresa regulacijom aktivnosti NO sintetaze (eNOS) indirektno smanjenjem nivoa ox-LDL.<sup>16</sup> Kao što i naši rezultati potvrđuju, poboljšanje endotelne funkcije holesterol nezavisnim mehanizmom ostvaruje se brzo, u našoj studiji već unutar 7 dana od započinjanja terapije, i pre nego što dođe do značajnog smanjenja nivoa holesterola, što je pokazano i u prethodnim radovima.<sup>17</sup> Poboljšanje endotelne funkcije kod bolesnika sa AIM direktno je zavisno od doze primenjenog leka<sup>13,14</sup> i povoljniji efekti su primećeni ukoliko se visoka doza leka primeni što ranije tokom hospitalizacije. Naime, Sposito i sar.<sup>18</sup> su, u dizajnu sličnom našem, randomizovali 125 bolesnika sa STEMI u 5 grupa na doze od 20, 40, 80 mg simvastatina odmah po prijemu, odnosno 80 mg simvastatina 48 h nakon prijema, uz postojanje kontrolne grupe koja nije dobijala lek. Nakon 7 dana svi bolesnici su prebačeni na dozu 20 mg simvastatina i procena endotelne funkcije ultrazvučnom metodom rađena je nakon 30 dana i pokazala je najveće poboljšanje FMD u grupi bolesnika kod kojih je inicijalno primenjena maksimalna doza. U našoj grupi bolesnika dozno zavisni efekti primene statina na endotelnu funkciju nisu primećeni ni nakon 7, ni nakon 30 dana terapije. Slično tome, Leone i sar.<sup>19</sup> su pokazali da ne postoji razlika u broju endotelnih progenitorskih ćelija kod bolesnika sa AIM lečenih intenzivnom u odnosu na standardnu terapiju statinima pri otpustu iz bolnice. Ta razlika se primećuje tek nakon 4 meseca terapije visokim dozama leka, što sugeriše da efekti statina na smanjenje holesterola mogu imati ključnu ulogu u njihovim kasnim pozitivnim dejstvima, uključujući i efekte na endotelnu funkciju.<sup>20</sup> S druge strane, za razliku od Sposito i sar.<sup>18</sup>, mi nismo potvrdili da se povoljni efekti na endotelnu funkciju rane terapije visokim dozama statina održavaju čak i nakon smanjenja doze. Ovo odsustvo efekta se može delimično objasniti činjenicom da nakon prevođenja na konvencionalnu terapiju nije bilo razlike u vrednostima ukupnog i LDL-holesterola u ispitivanim grupama.

## Ograničenje studije

Osnovno ograničenje studije predstavlja činjenica da iz etičkih razloga nismo imali bolesnike koji nisu bili na terapiji statinima (kontrolna grupa), pa se, iako je malo verovatno, ne može sa sigurnošću tvrditi da poboljšanje FMD tokom perioda praćenja nije nastalo spontano, a ne kao posledica primenjene terapije. S druge strane, bolesnici u našoj studiji su randomizovani u intervalu od 24-72 h od prijema u bolnicu tako da se efekti različitog vremena od započinjanja terapije na vrednosti FMD (18) ne mogu proceniti.

## Zaključak

Primena statina u akutnom infarktu miokarda rano dovodi do značajnog popravljanja endotelne funkcije, ali ovi efekti ne zavise od inicijalno primenjene doze leka.

## Literatura

1. Verman S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546-549.
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350: 1495-1504.
5. LaRosa JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
6. Wassmann S, Laufs U, Muller K, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:300-305.
7. Palinski W. New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:3-5.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.
9. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1524-1534.
10. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004;110:1926-1932.
11. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:222-227.
12. Wang X, Guo F, Li G, Cao Y, Fu H. Prognostic role of brachial reactivity in patients with ST myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2009;20:467-472.
13. Correia L, Sposito A, Passos L, et al. Short-term effect of atorvastatin (80 mg) on plasma lipids of patients with unstable angina pectoris or non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:162-164.
14. Correia LC, Sposito AC, Lima JC, et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:298-301.
15. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82.
16. Essig M, Nguyen G, Prié D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998;83:683-690.
17. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-1131.
18. Sposito AC, Santos SN, de Faria EC, et al. Timing and Dose of Statin Therapy Define Its Impact on Inflammatory and Endothelial Responses During Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):1240-1246.
19. Leone AM, Rutella S, Giannico MB, et al. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol* 2008;130(3):457-466.
20. Settergren M, Bohm F, Ryden L, Pernow J. Cholesterol lowering is more important than pleiotropic effects of statins for endothelial function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:1753-1760.

## Abstract

### **The effects of early statin therapy on endothelial function in patients with acute myocardial infarction: A randomized study**

Vojislav Giga, Danijela Lepojević<sup>2</sup>, Branko Beleslin<sup>1,3</sup>, Ana Đorđević-Dikić<sup>1,3</sup>, Snežana Komnenović<sup>1</sup>, Jelena Stepanović<sup>1,3</sup>, Zorana Vasiljević<sup>1,3</sup>, Miodrag Ostojić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cardiology clinic, Clinical center of Serbia, Višegradska 26, 11000 Belgrade, Serbia, <sup>2</sup>KBC Zvezdara, Belgrade, <sup>3</sup>Medical school, University of Belgrade

**Background:** It has been shown that statin treatment improves endothelial function in many cardiovascular conditions. However, it remains unclear whether the beneficial effects of statin treatment on endothelial function in patients with acute myocardial infarction (AMI) are dependent of statin dosage. The aim of our study was to assess the effects of different statin doses on endothelial function as assessed by flow mediated vasodilatation of brachial artery (FMD), in patients with myocardial infarction.

**Methods:** Ninety patients with acute myocardial infarction were randomized, within 24-72h from hospitalization, in three groups according to the statin dose used-Group I-commonly used statin dose in CCU, Group II-atorvastatin 40mg, Group III atorvastatin 80mg. Endothelial function was assessed by FMD of brachial artery prior to randomization, on day 7, and on day 30 after the randomization, as well as lipid fractions-total cholesterol (Chol), LDL-cholesterol (LDL), HDL-cholesterol (HDL) and triglycerides (TG).

**Results:** There was no difference in clinical characteristics (age, peak-creatinine kinase, prevalence of smoking and diabetes,  $p=NS$  for all), baseline FMD ( $2.69\pm 4.32\%$  (group I) vs.  $4.39\pm 4.76\%$  (group II) vs.  $3.39\pm 5.22\%$  (group III),  $p=NS$  for all) and all lipid fractions ( $p=NS$  for all comparisons). During the follow-up period of 30 days, 4 patients died, one patient was lost to follow-up and one patient was excluded from the study due to more than triple increase in transaminase levels. Overall, statin treatment improved FMD after 7 days (baseline:  $3.18\pm 4.74\%$  vs.  $5.21\pm 4.30\%$  day 7,  $p<0.01$ ), with further improvement after 30 days (FMD  $6.77\pm 4.39\%$ ,  $p<0.001$  vs. baseline and day 7). However, there was no difference in FMD between the groups after 7 days ( $4.07\pm 4.92\%$  (I) vs.  $5.56\pm 4.36\%$  (II) vs.  $5.92\pm 3.48\%$  (III),  $p=NS$ ) and after 30 days ( $6.55\pm 4.53\%$  (I) vs.  $7.20\pm 4.29\%$  (II) vs.  $6.97\pm 4.26\%$  (III) of treatment. With 30 days statin treatment there was significant decrease in total cholesterol ( $6.04\pm 1.59$  vs.  $4.24\pm 1.00$ mmol/L) and LDL cholesterol ( $4.1\pm 1.09$  vs.  $3.13\pm 0.94$ mmol/L) ( $p<0.01$  for both), without the significant changes in HDL and TG. However, there was no significant correlation between FMD and lipid fractions during the study.

**Conclusion:** Early statin treatment improves endothelial function in patients with acute myocardial infarction, soon after the treatment initiation. However, the observed effects are not dependent on the dose of statin used.

**Key words:** Acute myocardial infarction, endothelial function, statins